

Jerzy Chudek

Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej w profilaktyce choroby wrzodowej u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

The use of proton pump inhibitors in the prevention of peptic ulcers in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Badanie zostało przeprowadzone przez Europharma M. Rachtan Sp. z o.o., sfinansowane z grantu ufundowanego przez firmę Sandoz Polska

STRESZCZENIE

Celem badania jest ocena skuteczności łącznego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i IPP w zapobieganiu występowaniu dolegliwości w nadbrzuszu i profilaktyce choroby wrzodowej w codziennej praktyce klinicznej. W badaniu o charakterze ankietowym uczestniczyło 12 705 pacjentów (51,3% kobiet) leczonych długotrwale NLPZ i stosujących IPP w profilaktyce choroby wrzodowej; 96,5% badanych było obciążonych wcześniejszym wywiadem choroby wrzodowej lub przebytego epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego; 45,3% pacjentów paliło papierosy. Przyczyną długotrwałego stosowania NLPZ u 71,3% badanych były zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa lub dyskopatia. Najczęściej stosowanymi IPP był pantoprazol (52,1%) i omeprazol (41,0%); 69,2% badanych deklaroowało codzienne stosowanie IPP. U 77,4% badanych stosowanie IPP skutecznie zapobiegało występowaniu dolegliwości w nadbrzuszu. U 21,9% badanych leki te istotnie łagodziły dolegliwości, a tylko w opinii 0,7% bada-

nych stosowanie tych leków (codziennie przez 22,2%) jedynie w niewielkim stopniu łagodzi dolegliwości w nadbrzuszu.

Na wizytę kontrolną (po 4 ± 1 tyg.) zgłosiło się 98,8% pacjentów. W tym okresie krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wystąpiło u 0,25% badanych. U 5,78% badanych wykonano endoskopię, stwierdzając u 11,43% z nich czynną chorobę wrzodową (0,66% całej grupy). Stosowanie IPP codziennie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (OR = 0,229) i wystąpienia czynnej choroby wrzodowej (OR = 0,292) w odniesieniu do pacjentów nieprzyjmujących leków codziennie (w grupie z wykonaną endoskopią).

Nieregularne stosowanie IPP u pacjentów leczonych NLPZ zmniejsza skuteczność tych leków w zapobieganiu występowania dolegliwości w nadbrzuszu i profilaktyce choroby wrzodowej.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 1, 33–39
Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne, choroba wrzodowa

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii SUM
ul. Medyków 18
40–752 Katowice
tel.: (32) 252 60 91
e-mail: chj@poczta.fm

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and PPI in the prevention of upper abdominal discomfort and ulcers in daily clinical practice.

The survey involved 12,705 patients (51.3% women) on NSAID therapy taking PPI for the prevention of ulcers.

Respondents (96.5%) had a history of ulcer disease or episode of bleeding from the upper gastrointestinal tract; 45.3% of patients smoked cigarettes. The cause of chronic use of NSAID in 71.3% of respondents were spondyloarthropathy and degenerative disc disease. The most commonly used PPI was pantoprazole (52.1%) and omeprazole (41.0%). 69.2% of respondents reported daily use of PPI. In 77.4% of respondents PPI effectively prevented the occurrence of upper abdominal discomfort.

In 21.9% these drugs alleviated symptoms and only in 0.7% were ineffective (taken daily by 22.2%).

The control visit was conducted after 4 ± 1 weeks in 98.8% of patients. During this period, bleeding from the upper gastrointestinal tract occurred in 0.25% of respondents. Endoscopy was performed in 5.78% of the respondents revealing in active peptic ulcer disease in 11.43% (0.66% of the total group). Daily use of PPI was associated with reduced risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract (OR = 0.229) and an active peptic ulcer disease (OR = 0.292) in comparison with those not taking medication every day (in the group with endoscopy performed).

Irregular use of PPI in patients treated with NSAID reduces the effectiveness of these drugs in the prevention of upper abdominal discomfort and peptic ulcers.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, vol 4, no 1, 33–39
Key words: proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, peptic ulcers

WSTĘP

Leczenie przeciwzapalne niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u pacjentów z chorobą wrzodową stanowi wyzwanie terapeutyczne [1]. Wszystkie stosowane NLPZ hamujące nioselektywnie cyklooksygenazy, w tym cyklooksygenazę typu 1, są obciążone działaniem drażniącym błonę śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jedynie selektywne inhibitory cyklooksygenazy typu 2 (koksylony), które nie hamują syntezy działających ochronnie prostaglandyn nie są obciążone tym działaniem [2]. Jednak terapia koksylonami jest wciąż stosunkowo droga i niepozbawiona ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego w praktyce klinicznej nioselektywne NLPZ są łączone z dobrze tolerowanymi inhibitorami pompy protonowej (IPP). W dużych badaniach klinicznych wykazano, że preparaty IPP, podobnie jak i antagoniści receptora histaminowego H_2 w większych dawkach oraz preparaty misoprostolu (syntetycznej prostaglandyny), stosowane łącznie z NLPZ zmniejszają ryzyko występowania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy [3]. Jednak tylko preparaty misoprostolu ponad wszelką wątpliwość zmniejszały ryzyko występowania powikłań choroby wrzodowej [4]. Takiego korzystnego działania nie potwierdzono dla sukralfatu [5].

Do grupy IPP zalicza się: esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol i rabe-

prazol. Leki te hamują aktywność pompy protonowej zlokalizowanej w komórkach okładzinowych żołądka. Dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego, a maksymalną siłę działania po podaniu doustnym osiągają po 1–3 godzinach. Pomimo silnego wiązania z białkami osocza, połowiczny czas eliminacji IPP jest stosunkowo krótki i wynosi 30–150 minut. Długi czas działania leków jest następstwem ich lipofilności i kumulacji tych słabych zasad w komórkach okładzinowych żołądka. Leki te w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, w środowisku kwaśnym, tworzą aktywne sulfeny łączące się kowalencyjnie z pompą protonową. Zmniejszone wydzielanie jonów wodorowych prowadzi do wzrostu pH soku żołądkowego powyżej 4, zmniejszając ryzyko uszkodzenia błony śluzowej i ułatwiając gojenie się jej uszkodzeń. Lekiem z grupy IPP pozwalającym na najdłuższe utrzymanie pH soku żołądkowego powyżej 4,0 jest prawdopodobnie esomeprazol [6].

Inhibitory pompy protonowej są dobrze tolerowane, a częstość działań niepożądanych (ok. 5%) jest zbliżona do ich występowania przy podawaniu placebo [6]. Dobra tolerancja IPP zapewnia tej grupie leków przewagę nad preparatami misoprostolu.

Celem badania jest ocena skuteczności łącznego stosowania NLPZ i IPP w zapobieganiu dolegliwościom w nadbrzuszu i profilaktyce choroby wrzodowej w codziennej praktyce klinicznej.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu epidemiologicznym o charakterze ankietowym przeprowadzonym w 2009 roku wzięło udział 501 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i 103 specjalistów, rekrutując 15 570 chorych leczonych przewlekłe NLPZ oraz przyjmujących preparat IPP w celu profilaktyki choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Badanie zostało sfinansowane z grantu naukowego firmy Sandoz Polska.

Warunkiem włączenia do badania było rozpoznanie u pacjenta w przeszłości choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, współwystępowanie choroby stanowiącej wskazanie dla długotrwałego stosowania NLPZ oraz prowadzenie profilaktyki choroby wrzodowej z zastosowaniem IPP. Badanie nie ograniczało rekrutacji chorych poprzez kryteria wykluczenia.

Ankieta obejmowała dane demograficzne i antropometryczne (masa ciała, wzrost), wiek, w którym rozpoznano chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, przebieg epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, potwierdzenie endoskopowe choroby wrzodowej, palenie papierosów, przyczynę długotrwałego stosowania NLPZ (oraz nazwę substancji czynnej), stosowane preparaty NLPZ i inne leki przeciwbólowe (nazwy substancji czynnych), nasilenie bólu oceniane w 10-punktowej analogowej skali wzrokowej (VAS, *visual analogue scale*), okres stosowania, częstość przyjmowania w tygodniu (1–7 razy) i nazwę preparatu IPP, przyjmowanie preparatów antagonistów receptora H_2 i leków alkalinizujących, efekt kliniczny prowadzonego leczenia (ustąpienie dolegliwości w nadbrzuszu, istotne złagodzenie dolegliwości, niewielkie zmniejszenie dolegliwości lub brak efektu).

W drugiej części ankiety, przeznaczonej do wypełnienia w ramach wizyty kontrolnej (ankieta nie określała terminu wizyty), zbierano dane na temat wystąpienia epizodów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wykonanych badań endoskopowych i wykrycia owrzodzeń oraz działań niepożądanych mogących mieć związek ze stosowaniem IPP (ból głowy, zawroty głowy, biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, wzdęcia, wysypka skórna, ból brzucha). Pytanie o działania niepożądane miało charakter otwarty, umożliwiając wpisanie innych niż wymienione.

Przeprowadzono analizę struktury wiekowej, zamieszkania, wykształcenia i wskazań do stosowania NLPZ w badanej grupie. Przeanalizowano częstość występowania czynni-

ków ryzyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ (palenie papierosów, wywiady choroby wrzodowej, krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Podsumowano okres i częstość stosowania poszczególnych IPP oraz odsetek chorych przyjmujących leki zubożniające i antagonistów receptora H_2 . Przeprowadzono analizę skuteczności IPP w zapobieganiu występowania dolegliwości w nadbrzuszu, epizodów krwawień zgłaszanych na wizycie kontrolnej i czynnych owrzodzeń w badaniu endoskopowym (jeśli je wykonano). Analizę uzupełniono o badanie struktury działań niepożądanych.

Za regularne stosowanie IPP przyjęto codzienne przyjmowanie tych leków.

Analizę statystyczną wykonano, korzystając z oprogramowania STATISTICA 7,0 PL. Dane przedstawiono jako wartości średnie i odchylenia standardowe. Dla porównania rozkładu cech w podgrupach zastosowano test χ^2 z poprawką Yatesa. Regresję logistyczną zastosowano w celu obliczenia ryzyka względnego (RR, *relative risk*). Wartość RR przedstawiono z 95-procentowym przedziałem ufności. Za znamiennej statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Charakterystyka grupy chorych leczonych NLPZ

Analizą objęto 12 705 ankiet, po wyłączeniu 2865 ankiet (18,4%) pacjentów, którzy byli leczeni wyłącznie innymi niż NLPZ lekami przeciwbólowymi; 51,3% badanej grupy chorych stanowiły kobiety, a 48,7% mężczyźni. Dominującą grupę chorych tworzyły osoby w wieku 41–65 lat, zamieszkujące w miastach, posiadające wykształcenie średnie (tab. 1). Pacjenci z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadach stanowili 96,5% badanej grupy. U 67,2% badanych chorobę wrzodową potwierdzono endoskopowo, a 11,9% odnotowano przebieg epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy rozpoznano średnio w $44. \pm 12$ roku życia. Do palenia papierosów przyznało się 45,3% pacjentów. Otyli (BMI [*body mass index*] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) stanowili jedynie 11,3% badanej grupy (tab. 1).

Przyczyną długotrwałego stosowania NLPZ były najczęściej zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa lub dyskopatia (71,3% badanych) (tab. 1). Do najczęściej stosowanych NLPZ na-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej w profilaktyce choroby wrzodowej podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Parametry	Odsetek pacjentów
Płeć: kobiety/mężczyźni	51,3/48,7
Wiek	
18–40 lat	16,2
41–65 lat	55,2
> 65 lat	28,6
Miejsce zamieszkania:	
wieś	17,0
miasto	83,0
Wykształcenie:	
podstawowe	9,0
zawodowe	28,7
średnie	42,1
wyższe	20,2
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	26,2 ± 3,2
Nadwaga	55,5
Otyłość	11,3
Palący	45,3
Wywiad choroby wrzodowej:	96,5
choroba wrzodowa potwierdzona endoskopowo	67,2
przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego	11,9
Przyczyny stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych*:	
zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa	43,6
dyskopatia	36,2
złamania kompresyjne trzonów kręgów	2,5
inne bóle kostno-stawowe	27,1
reumatoidalne zapalenie stawów	7,8
choroba nowotworowa	1,0

*U 18,2% pacjentów występowała więcej niż jedna przyczyna

leżały preparaty ketoprofenu (48,6%), diklofenaku (27,3%). Preparaty celekoksybu — selektywnego inhibitora cyklooksygenazy typu 2 — stosowało 2,2% badanych (7,4% pacjentów przeżyło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Pełną listę stosowanych NLPZ przedstawiono w tabeli 2. Ankieta nie zawierała pytań o czas stosowania NLPZ. Dodatkowo stosowanymi lekami przeciwbólowymi były preparaty paracetamolu (16,4%), tramadolu (19,2%) i nefopamu (1,5%). Preparaty tramadolu najczęściej zalecano pacjentom z chorobą nowotworową (83,3%), złamaniami kompresyjnymi kręgosłupa (44,4%) i reumatoidalnym zapaleniem stawów (35,4%), natomiast preparaty nefopamu — pacjentom z chorobą nowotworową (5,6%). Średnie nasilenie dole-

gliwości bólowych przy stosowaniu NLPZ wynosiło $4,5 \pm 2,0$ pkt w 10-stopniowej VAS. Największe nasilenie dolegliwości bólowych zgłaszali pacjenci z chorobą nowotworową ($5,3 \pm 2,5$ pkt), ze złamaniami kompresyjnymi ($5,2 \pm 1,9$ pkt) oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów ($5,1 \pm 2,2$ pkt).

Stosowanie IPP w profilaktyce choroby wrzodowej u pacjentów leczonych NLPZ

Stosowanymi w profilaktyce choroby wrzodowej preparatami IPP w badanej grupie pacjentów leczonych NLPZ były najczęściej pantoprazol (52,1%) i omeprazol (41,0%) (tab. 3). Preparaty IPP były stosowane średnio od 22 ± 30 miesięcy; 40,1% pacjentów stoso-

Tabela 2. Stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne w badanej grupie chorych (część chorych stosowała więcej niż jeden lek)

Lek	Odsetek pacjentów
Ketoprofen	48,6
Diklofenak	27,3
Nimesulid	13,6
Naproksen	10,6
Ibuprofen	6,2
Piroksykam	3,0
Metamizol	2,7
Celekoksyb	2,2
Nabumeton	1,5
Meloksykam	1,1
Indometacyna	0,7
Kwas mefenamowy	0,2
Kwas tolfenamowy	0,1
Fenylbutazon	0,1

Tabela 3. Stosowane inhibitory pompy protonowej w badanej grupie chorych

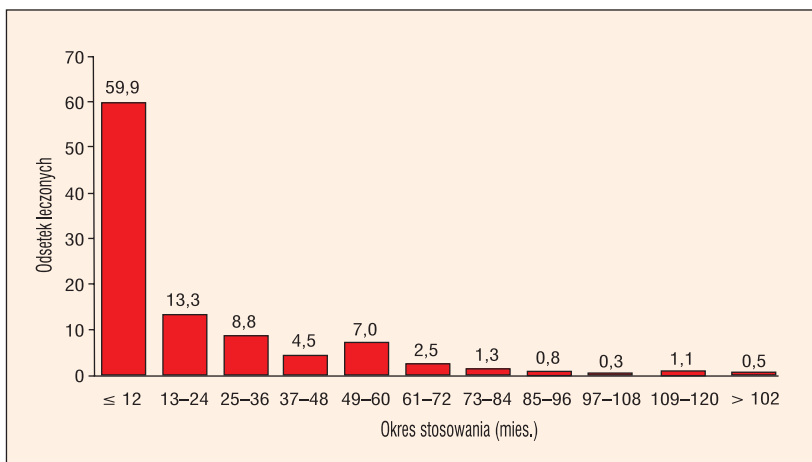
Lek	Odsetek pacjentów
Pantoprazol	52,1
Omeprazol	41,0
Lanzoprazol	6,9
Esomeprazol	< 0,1

wało te leki ponad rok (ryc. 1); 69,2% chorych deklaroowało, że preparaty IPP stosuje codziennie (ryc. 2).

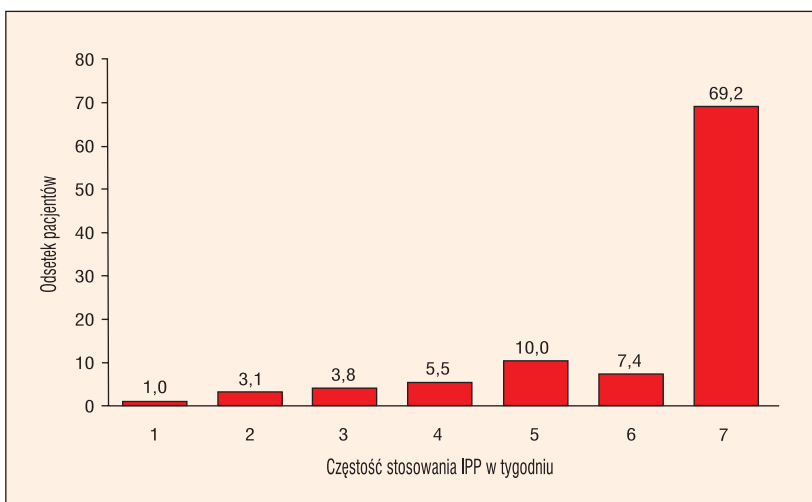
Dodatkowo 10,3% pacjentów stosowało preparaty antagonistów receptora H_2 i/lub preparaty alkalizujące (6,1%).

Skuteczność IPP w profilaktyce choroby wrzodowej u pacjentów leczonych NLPZ

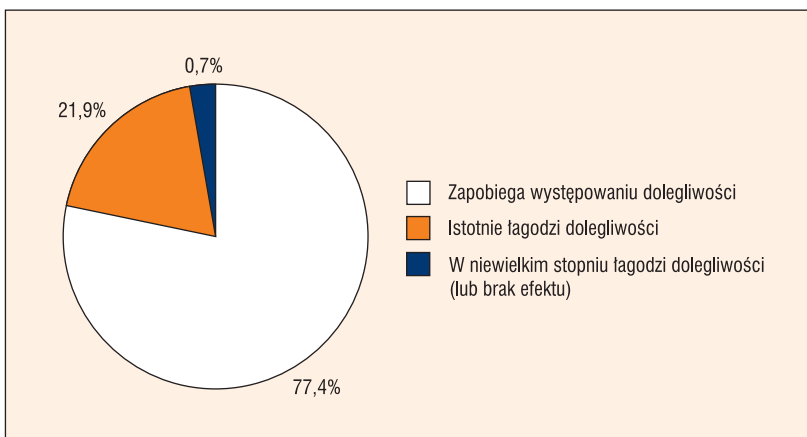
W 77,4% przypadków stosowanie preparatów IPP skutecznie zapobiegało występowaniu dolegliwości w nadbrzuszu. U 21,9% badanych leki te istotnie zmniejszały dolegliwości, a jedynie w opinii 0,7% badanych stosowanie tych preparatów IPP w co najwyżej w niewielkim stopniu łagodziło dolegliwości w nadbrzuszu (ryc. 3). Chorzy, u których preparaty IPP skutecznie zapobiegały występowaniu dolegliwości w nadbrzuszu, charakteryzowali się najwyższą częstością przyjmowania ($6,2 \pm 1,4$ razy w tygodniu; 71,1% przy-



Rycina 1. Okres stosowania inhibitorów pompy protonowej u pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi przed włączeniem do badania



Rycina 2. Średnia deklarowana częstość przyjmowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) w badanej grupie pacjentów



Rycina 3. Efekt stosowania inhibitorów pompy protonowej w badanej grupie chorych

mowało lek codziennie). Istotnie rzadziej ($p < 0,001$) leki stosowali chorzy uzyskujący tylko złagodzenie dolegliwości ($6,0 \pm 1,4$ razy

w tygodniu; 61,2% przyjmowało lek codziennie) lub złagodzenie dolegliwości w niewielkim stopniu ($5,0 \pm 1,5$ razy w tygodniu; 22,2% przyjmowało lek codziennie).

Na wizytę kontrolną (śr. po 4 ± 1 tyg.) zgłosiło się 98,8% pacjentów. W tym okresie epizod krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wystąpił u 0,25% pacjentów. Ponadto u 5,78% pacjentów wykonano badanie endoskopowe, stwierdzając u 11,43% czynną chorobę wrzodową (0,66% całej grupy). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosujące różne IPP.

Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub czynnej choroby wrzodowej wśród palaczy. Stosowanie codziennie preparatu IPP wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego o 77,1% (RR = 0,229; 95% CI [confidence interval]: 0,107–0,489; $p < 0,001$) i czynnej choroby wrzodowej (w grupie chorych z wykonaną endoskopią) o 70,8% (RR = 0,292; 95% CI: 0,181–0,470; $p < 0,001$) w odniesieniu do pacjentów nieprzyjmujących tych leków codziennie.

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem preparatów IPP zgłoszono u 8,60% pacjentów. Najczęściej były to zaparcie (2,15%), wzdęcie (1,91%), nudności (1,49%), zawroty głowy (1,32%), biegunka (0,83%), bóle głowy (0,74%), wymioty (0,50%) i bóle brzucha (0,33%).

DYSKUSJA

Ocenę skuteczności IPP w profilaktyce owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ przeprowadzono w grupie podwyższonego ryzyka, u osób z wywiadem w kierunku choroby wrzodowej (u 96,5% badanych). W grupie tej znaleźli się również chorzy wysokiego ryzyka, po przebyciu epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (11,9% badanych). Najczęściej stosowanymi IPP były preparaty pantoprazolu (52,1%) i omeprazolu (41,0%); 69,2% chorych deklarowało, że preparaty IPP stosuje codziennie. Co więcej, codzienne stosowanie preparatów IPP wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego o 77,1% i potwierdzonej endoskopowo choroby wrzodowej o 70,8% w porównaniu z pacjentami niestosującymi tych leków codziennie. Wyniki te wskazują, że

niepowodzenia prowadzonej profilaktyki choroby wrzodowej u chorych leczonych NLPZ są w znacznym stopniu spowodowane brakiem pełnej współpracy pacjenta z lekarzem. Problem ten dotyczy nie tylko profilaktyki choroby wrzodowej, ale wszystkich chorób przewlekłych wymagających stałego przyjmowania leków.

Uzyskane wyniki należy interpretować z uwzględnieniem licznych ograniczeń metodologicznych nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego. Należy zwrócić uwagę na niską, niższą od oczekiwanej, częstość potwierdzonej endoskopowo choroby wrzodowej (0,66%) oraz występowania epizodów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (0,25%). Znacznie niższa od oczekiwanej częstość czynnej choroby wrzodowej była spowodowana małym odsetkiem chorych (5,78%), u których w trakcie krótkiego, średnio 4-tygodniowego okresu obserwacji wykonano badanie endoskopowe. Można podejrzewać, że badania endoskopowe, które łącznie wykonano u 726 osób, były prowadzone u pacjentów z objawami choroby wrzodowej. Jeśli ograniczyć analizę jedynie do grupy pacjentów, u których wykonano badanie endoskopowe, częstość aktywnej choroby wrzodowej w grupie leczonych NLPZ i stosujących IPP wynosiła 11,43%. Odsetek ten potwierdza wysoką skuteczność IPP w zapobieganiu powstawania owrzodzeń. Wyniki metaanalizy Cochrane opublikowanej w 2002 roku wykazały, że IPP zmniejszają ryzyko pojawienia się endoskopowo potwierdzonych owrzodzeń u chorych leczonych NLPZ o 60% (RR = 0,40; 95% CI: 0,32–0,51) [7].

Stosowanie IPP zalecano również pacjentom leczonym z zastosowaniem selektywnego inhibitora cyklooksygenazy typu 2 — celekoksybu. Częstość stosowania celekoksybu wśród badanej grupy była stosunkowo niewielka — 2,2% wszystkich pacjentów, co wskazuje, że cena preparatów tego leku, względem możliwości nabycia w celu przewlekłego stosowania, jest zbyt wysoka dla większości chorych obciążonych wywiadem choroby wrzodowej. Co ciekawe, w analizowanej grupie chorych nie stwierdzono oczekiwanego częstszego stosowania preparatów celekoksybu u pacjentów z przebyłym epizodem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przeprowadzona w 2006 roku metaanaliza wykazała, że stosowanie koksylbów, zamiast klasycznych NLPZ, zmniejsza częstość objawów dyspeptycznych o 12%, natomiast łączne stosowanie

NLPZ z PPI jest prawdopodobnie bardziej skuteczne od koksycybów, gdyż pozwala na zmniejszenie częstości objawów dyspeptycznych o 66% [8].

Koksycyby są niewątpliwie lekami mniej uszkadzającymi błonę śluzową żołądka i dwunastnicy niż klasyczne NLPZ, co jednak nie przekreśla korzyści wynikających z łącznego stosowania koksycybów z IPP. U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, po przebyciu krwawienia (powikłana choroba wrzodowa), lansoprazol w pełni skutecznie zapobiegał wystąpieniu kolejnego krwawienia u tych chorych, którzy stosowali celekoksyb [9].

W profilaktyce choroby wrzodowej poza IPP 10,3% pacjentów leczonych NLPZ stosowało również preparaty antagonistów receptora H_2 i/lub preparaty alkalizujące (6,1%). Na podstawie EBM (*evidence based medicine*) nie

można uzasadnić celowości takiego postępowania. Łączne stosowanie tych leków może sugerować przyjmowanie zbyt małych dawek IPP, które nie są w pełni skuteczne w znoszeniu objawów choroby refluksowej przełyku u części chorych [10].

W analizowanej grupie pacjentów IPP były dobrze tolerowane. Działania niepożądane, związane ze stosowaniem preparatów IPP, zgłoszono u 8,60% pacjentów. Częstość zgłoszonych działań niepożądanych była zbliżona do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych w grupach chorych otrzymujących IPP oraz placebo.

Nieregularne stosowanie IPP u pacjentów leczonych NLPZ zmniejsza skuteczność tych leków w zapobieganiu występowania dolegliwości w nadbrzuszu i profilaktyce choroby wrzodowej.

1. Wocial T., Bartnik W., Bartosz K. i wsp. Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Gastroenterologia Kliniczna* 2009; 1: 1–6.
2. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. i wsp. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2104–2110.
3. Hooper L., Brown T.J., Elliott R. i wsp. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 948.
4. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. i wsp. NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 169–175.
5. Agrawal N.M., Roth S., Graham D.Y. i wsp. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 195–200.
6. Yacyshyn B.R., Thomson A.B. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion* 2002; 66: 67–78.
7. Rostom A., Dube C., Wells G. i wsp. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD002296.
8. Spiegel B.M., Farid M., Dulai G.S. i wsp. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 448.e27–36.
9. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. i wsp. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.
10. Furuta T., Shimatani T., Sugimoto M. i wsp. Investigation of pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI)-resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study: a multicenter prospective study by the Acid-Related Symptom Research Group in Japan. *J. Gastroenterol.* 2011; 46: 1273–1283.

Piśmiennictwo